

先進的脳画像・症候・遺伝子解析によるパーキンソン病の認知症進展予測マーカーの開発

東山雄一

横浜市立大学医学部 神経内科学・脳卒中医学

【研究の背景】

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) では、変動する注意障害、遂行機能障害、視空間認知障害、記憶障害といった認知機能障害を病初期より高率に合併し、最終的に約 8 割が認知症に至るとも報告されている。認知症を伴う PD (PD with dementia: PDD) は、日常生活の支障や介護負担の増加のみならず、生命予後を左右することが明らかとなっており¹⁾、認知症の前段階である軽度認知障害 (PD with mild cognitive impairment: PD-MCI) での早期診断、認知症進展予測は、適切なタイミングで治療介入を行う上で極めて重要である。

【目 的】

本研究では、認知症の前段階である PD-MCI を対象に、近年注目されている白質画像解析である fixel-based analysis (FBA)、嗅覚検査などの臨床指標、最新の動作解析技術を応用した表情定量解析、卓上型次世代シークエンサーを用いた遺伝子解析などの、多角的臨床情報を統合したデータ解析を通して、新規の認知症進展予測マーカーの開発を行うことを目的とした。

【方 法】

PD、PD-MCI、健常者を対象に、言語、記憶、視空間認知機能など各認知ドメインに関する神経心理検査、嗅覚検査、運動障害度評価、表情出力解析を施行する。表情出力解析は、各被験者に国際情動写真集より選出した様々な快・不快画像を視覚提示し、その際の表情変化を motion capture 技術を応用した表情解析ソフトを用いて定量評価する。症候の評価に加え、PD および PDD の感受性遺伝子 (*SNCA*, *LRRK2*, *PARK16*, *MAPT*, *BST1*, *GBA*, *COMT*, *GCHI*, *TMEM175* など) を対象とした遺伝子解析を行う。また、全例を対象に 3 テスラ MRI による 3D-FSPGR、multi shell 30 軸 DWI の撮像を行い、画像解析ソフトである MRtrix を用いた fixel-based analysis を行う。以上より得られた各被験者の認知機能検査、遺伝子検査、脳画像解析の結果を統計解析することで、PD-MCI の早期診断マーカーの開発を行う。

【結 果】

2023 年 12 月時点で、PD 45 例、健常者 41 例のデータを取得することができた。Movement Disorder Society (MDS) の臨床基準を用いると、PD の内訳は、認知機能正常の PD (PD with normal cognition: PD-NC) 19 例、PD-MCI 26 例であった。PD-NC、PD-MCI、健常者の 3 群を比較すると、MMSE (mini-mental state examination) や MoCA (Montreal Cognitive Assessment) の成績は PD-MCI 群で有意に悪く、年齢も PD-MCI 群が有意に高値であった。FBA では、PD-MCI は他群と比較して、右脳弓の線維密度が低下しているという結果が得られ、年齢を共分散として調整を行っても同様の結果であった。その他の臨床指標との関連については、現在解析途中である。

【考 察】

本研究により、白質画像解析などの脳画像検査が、PD-MCI の新たな診断マーカーとして有用である可能性が示唆された。脳弓は、海馬などの記憶に重要な脳領域を連絡する神経線維束であり、Papez 回路に含まれている。アルツハイマー病を背景とした MCI での容積の低下が報告されており、PDD 進展予測マーカーとして応用可能であることが推定される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

PD の認知症進展予測マーカー開発への期待と注目の一方で、脳画像に焦点を当てた研究は少ない。既報告の多くは脳萎縮に着目しているが、PD では大脳皮質の萎縮が目立たず、MCI を反映した僅かな変化を捉えることには限界がある。白質構造変化の検討も行われているが、従来から行われている拡散テンソルモデルを用いた解析では、白質に広く存在する交差線維の評価が困難とされている。本研究で用いた FBA は、大脳白質の微細構造を交差線維も含めて正確な評価が可能である²⁾。さらに、嗅覚障害やリスク感受性遺伝子バリエーションとの関連について検討した報告は少なく、本研究は認知症進展予測マーカーの開発のみならず、遺伝子を含むその他の疾患バイオマーカーの神経基盤の解明や、背景病理との相互関係を明らかにする上で重要なものとなり得る。また、脳画像解析や表情定量解析は、特別な診察技術を必要としない客観性の高い解析法であることから、本研究は研究領域のみならず、日常臨床へも新たなインパクトを与えることが期待される。

【参考・引用文献】

1. E B Forsaa 1, J P Larsen, T Wentzel-Larsen, G Alves. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology*. 5; 75(14): 1270-6, 2010
2. David A Raffelt, J-Donald Tournier, Robert E Smith, David N Vaughan, Graeme Jackson, Gerard R Ridgway, Alan Connelly. Investigating white matter fibre density and morphology using fixel-based analysis. *Neuroimage*. 1;144 (Pt A): 58-73. 2017
3. Tomoya Hamada, Yuichi Higashiyama, Asami Saito, Keisuke Morihara, Ramon Landin-Romero, Mitsuo Okamoto, Katsuo Kimura, Yosuke Miyaji, Hideto Joki, Hitaru Kishida, Hiroshi Doi, Nohisa Ueda, Hideyuki Takeuchi, Fumiaki Tanaka. Qualitative Deficits in Verbal Fluency in Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment: A Clinical and Neuroimaging Study. *Journal of Parkinson's disease*. 11(4): 2005-2016, 2021.